

## **Décision n°2023.0002/DC/SEM du 5 janvier 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité IMCIVREE**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 5 janvier 2023.

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0026 du 19 janvier 2022 ;  
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE reçue le 7 octobre 2022 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 octobre 2022 au demandeur ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 14 décembre 2022 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 19 janvier 2022 à la spécialité IMCIVREE 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 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

### Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 5 janvier 2023.

Pour le collège :  
*La présidente de la Haute Autorité de santé,*  
Pr Dominique LE GULUDEC  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS****setmélanotide  
IMCIVREE 10 mg/ml,****Solution injectable****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2022**

1

- Endocrinologie et maladies métaboliques
- Secteur : hôpital

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

**L'essentiel**

**Avis favorable au renouvellement** de 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 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.

# Sommaire

---

|            |                                                                                                                   |           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Contexte</b>                                                                                                   | <b>3</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Indication</b>                                                                                                 | <b>3</b>  |
| <b>3.</b>  | <b>Posologie et mode d'administration</b>                                                                         | <b>3</b>  |
| <b>4.</b>  | <b>Données issues du PUT-RD</b>                                                                                   | <b>3</b>  |
| <b>5.</b>  | <b>Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique</b>                        | <b>4</b>  |
| <b>5.1</b> | Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter                  | 4         |
| <b>5.2</b> | Existence de traitements appropriés                                                                               | 4         |
| <b>5.3</b> | Mise en œuvre du traitement                                                                                       | 5         |
| <b>5.4</b> | Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité                                                       | 5         |
| <b>5.5</b> | Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent | 5         |
| <b>6.</b>  | <b>Conclusions de la Commission</b>                                                                               | <b>18</b> |
| <b>7.</b>  | <b>Recommandation de la Commission</b>                                                                            | <b>18</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Informations administratives et réglementaires</b>                                                             | <b>19</b> |

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM de IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable (setmélanotide) délivrée le 19 janvier 2022<sup>1</sup> 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 le 16 juillet 2021 dans cette indication. La Commission de la Transparence a rendu en date du 13 octobre 2021, un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, avec un service médical rendu (SMR) important, conditionné à la à l'analyse des résultats des études en cours sur le setmélanotide, dans un délai maximal de 1 an et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'obésité et du contrôle de la faim.

## 2. Indication

### → Indication concernée par la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce

IMCIVREE (setmélanotide) 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.

### → Indication non concernée par la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce

IMCIVREE (setmélanotide) est indiqué dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim dus à des variants génétiquement confirmés associés au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus<sup>2</sup>.

## 3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

## 4. Données issues du PUT-RD

Le rapport de synthèse de la spécialité IMCIVREE (setmélanotide) inclut l'analyse de données collectées entre le 19 janvier 2022 et le 19 août 2022.

Durant cette période, 10 patients ont reçu IMCIVREE (setmélanotide), dont 5 enfants (<18 ans).

Parmi ces patients, 4 patients avaient un déficit en POMC, 1 patient avait un déficit en PCSK1 et 5 patients avaient un déficit en LEPR. L'IMC médian avant traitement était de 48 kg/m<sup>2</sup> pour les patients adultes, et l'IMC z-score médian était de 9,6 pour 3 enfants. Ces informations étaient manquantes pour 2 enfants.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Cette indication fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM. Décision n°2022.0238/DC/SEM du 7 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMCIVREE.

Concernant la tolérance, 3 cas de pharmacovigilance et d'événements indésirables ont été rapportés. Parmi ces événements indésirables, 6 étaient inattendus : troubles de l'alimentation, anxiété, peur de la maladie, estime de soi diminuée, lésion cutanée et inflammation au site d'administration. Un patient a rapporté des événements indésirables ayant entraîné une réduction de dose, et 2 patients ont rapporté des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement. Aucun décès n'a été rapporté sur la période.

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

### **5.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter**

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 19 janvier 2022<sup>1</sup>).

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

### **5.2 Existence de traitements appropriés**

#### **5.2.1 Stratégie thérapeutique**

Depuis la décision de la HAS en date du 19 janvier 2022, la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie, dans laquelle la spécialité IMCIVREE (setmélanotide) est indiquée en accès précoce, n'a pas été modifiée.

#### **5.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents**

Depuis la décision de la HAS en date du 19 janvier 2022, les comparateurs cliniquement pertinents n'ont pas été modifiés.

#### **→ Conclusion**

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

#### **5.2.3 Traitements appropriés**

Depuis la décision de la HAS en date du 19 janvier 2022, la prise en charge n'a pas été modifiée.

#### **→ Conclusion**

**En l'absence de comparateur cliniquement pertinent, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.**

### 5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 19 janvier 2022, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

**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.**

### 5.4 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 ou de sa sécurité.

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

#### 5.5.1 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 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, maladie dans laquelle le besoin est non couvert et pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

#### 5.5.2 Données disponibles

Depuis la décision en date du 19 janvier 2022, le laboratoire a fourni une actualisation des données cliniques d'efficacité et de tolérance, à savoir :

- Les résultats actualisés des études RM-493-012, RM-493-015 et de l'étude de suivi à long terme RM-493-022 ;
- L'actualisation des données à long terme de deux patients inclus initialement dans l'étude RM-493-011 (publication P. Kühnen et K. Clément, 2022), une étude de phase II, non-randomisée, en ouvert, incluant au total plus de 7 ans de suivi ;
- Les résultats de l'étude RM-493-014, étude basket, de phase II, en ouvert. L'analyse des données du seul patient traité dans le cadre de l'indication, objet de la réévaluation, est incluse dans celle relative aux données actualisées de l'étude de suivi à long terme, RM-493-022 ;

Les données d'efficacité des études RM-493-011 et RM-493-014 ne sont pas présentées, compte tenu du niveau de preuve moins élevé.

- Les données de l'étude RM-493-023, étude de phase III, randomisée, en double aveugle, permettant d'étayer les effets du setmélanotide sur la variation du poids corporel et l'hyperphagie dans le syndrome de Bardet-Biedl, une autre indication d'obésité syndromique, qui ne fait pas l'objet de la présente réévaluation. Les données d'efficacité de cette étude ne sont donc pas présentées.

Les données de tolérance des études RM-493-023, RM-493-011 et RM-493-014 sont cependant présentées dans la partie correspondante de l'avis.

Dans le dossier initial de demande d'accès précoce l'analyse de l'efficacité du setmélanotide reposait uniquement sur les patients de la cohorte pivot correspondant aux études RM-493-012, RM-493-015 et RM-493-022. Dans le dossier de demande de réévaluation, les résultats de la cohorte totale pour laquelle tous les patients ont complété un an de traitement à la date de publication du rapport final sont présentés par rapport aux données intégrées dans l'avis du 19 janvier 2022, dans lequel les données

des cohortes pivots été présentées. Dans l'avis du 19 janvier 2022, les patients des études prises en compte avaient complété un an de traitement.

### 5.5.2.1 Efficacité

Un récapitulatif des données disponibles et du nombre de patients inclus sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1- Récapitulatif des données disponibles pour la spécialité IMCIVREE (setmélanotide)

| Etudes                                                          | Données prises en compte dans l'avis CT du 13 octobre 2021                                                                                                                                                                                            | Nouvelles données présentées par le laboratoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Etudes RM-493-012 et RM-493-015</b><br>(Études de phase III) | Données d'efficacité et de tolérance issues des cohortes pivots des études RM-493-012 et RM-493-015 incluant : <ul style="list-style-type: none"> <li>10 patients avec une mutation POMC/PCSK1</li> <li>11 patients avec une mutation LEPR</li> </ul> | Données d'efficacité et de tolérance issues des cohortes totales des études RM-493-012 et RM-493-015 incluant : <ul style="list-style-type: none"> <li>15 patients avec une mutation POMC/PCSK1</li> <li>15 patients avec une mutation LEPR</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Etude RM-493-022</b><br>(Etude de suivi à long terme)        | Données d'efficacité et de tolérance issues de l'étude de suivi à long terme RM-493-022 incluant :<br>7 patients avec une mutation POMC/PCSK1, issus de l'étude RM-493-012.                                                                           | Données d'efficacité et de tolérance issues de l'étude de suivi à long terme RM-493-022 incluant : <ul style="list-style-type: none"> <li>15 patients avec une mutation POMC/PCSK1 : <ul style="list-style-type: none"> <li>12 issus de l'étude RM-493-012 (phase III) ;</li> <li>2 patients issus de l'étude RM-493-011 (phase II) ;</li> <li>1 patient issu de l'étude basket RM-493-014 (étude basket).</li> </ul> </li> <li>9 patients atteints d'une mutation LEPR : <ul style="list-style-type: none"> <li>8 patients issus de l'étude RM-493-015 (phase III) ;</li> <li>1 patients issus de l'étude RM-493-011 (phase II).</li> </ul> </li> </ul> |

**Compte tenu de la méthodologie non comparative de ces études et de l'inclusion des patients supplémentaires de nature exploratoire, leurs résultats sont exploratoires et sont présentés à titre indicatif.**

Les études cliniques RM-493-012 et RM-493-015 étaient des études de phase III, non comparatives, multicentriques, réalisées chez les patients atteints d'obésité associée à un déficit biallélique rare en POMC (ou PCSK1) ou à une perte de fonction liée à une mutation et chez les patients atteints d'obésité associée à un déficit biallélique rare en LEPR ou à une perte de fonction liée à une mutation. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 10 % du poids après 52 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

#### Etude RM-493-012 chez les patients avec un déficit en POMC/PCSK1

Dans la cohorte totale (n=14), 85,7 % des patients avaient obtenu une réduction d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion (IC à 90 % [61,46 ; 97,40]).

Concernant les critères de jugement secondaires :

- La variation de poids moyenne à 52 semaines a été de -25,83 % (IC 90 % [-28,49 ; -22,98])
- La variation du score de la faim à 52 semaines a été de -27,1 % (IC 90 % [-40,58, -14,96]).
- Après 52 semaines de traitement, 50 % des patients avaient une amélioration  $\geq$  25% du score de la faim le plus élevé par rapport à l'inclusion (IC 90 % [19,29 ; 80,71]).

–

## Etude RM-493-015 chez les patients avec une mutation LEPR

Dans la cohorte totale de l'étude RM-493-015 (n=15), 53,3 % des patients avaient obtenu une réduction d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion (IC 90 % [30,00 ; 75,63]).

Concernant les critères de jugement secondaires :

- La variation de poids moyenne à 52 semaines a été de -12,34 % (IC 90% [-15,08 ; -9,66]).
- La variation du score de la faim à 52 semaines a été de -42,7 % (IC 90 % [-56,35 ; -29,02]).
- Après 52 semaines de traitement, 71,4 % des patients avaient une amélioration  $\geq 25\%$  du score de faim le plus élevé par rapport à l'inclusion (IC 90 % [46,00 ; 89,60]).

Les résultats de l'analyse du critère de jugement principal des cohortes pivots et des cohortes totales des études RM-493-012 et RM-493-015 sont présentés dans les tableaux 2 à 5 ci-dessous.

**Tableau 2 – Résultats sur le critère de jugement principal des études RM-493-012 et RM-493-015**

| Paramètre                                                                                           | Statistique | RM-493-012                                                               |                          | RM-493-015                                                               |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                                                     |             | Cohorte pivot<br>(N=10)<br>Données considérées dans l'avis du 13/10/2021 | Cohorte totale<br>(N=14) | Cohorte pivot<br>(N=11)<br>Données considérées dans l'avis du 13/10/2021 | Cohorte totale<br>(N=15) |
| Patients ayant obtenu une réduction d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion | n (%)       | 8 (80,0%)                                                                | 12 (85,7%)               | 5 (45,5%)                                                                | 8 (53,3%)                |
|                                                                                                     | IC à 90%    | (49,31 ; 96,32)                                                          | (61,46 ; 97,40)          | (19,96 ; 72,88)                                                          | (30,00 ; 75,63)          |

**Tableau 3 Variation moyenne du poids corporel dans les études RM-493-012 et RM-493-015**

| Paramètre                                             | Statistique          | RM-493-012                                                              |                          | RM-493-015                                                              |                          |
|-------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                       |                      | Cohorte pivot<br>(N=9)<br>Données considérées dans l'avis du 13/10/2021 | Cohorte totale<br>(N=13) | Cohorte pivot<br>(N=7)<br>Données considérées dans l'avis du 13/10/2021 | Cohorte totale<br>(N=10) |
| Variation à 52 semaines par rapport à l'inclusion (%) | n                    | 9                                                                       | 13                       | 7                                                                       | 10                       |
|                                                       | Moyenne (écart-type) | -25,555 (9,8794)                                                        | -25,83 (9,721)           | -12,467 (8,9185)                                                        | -12,34 (7,534)           |
|                                                       | Médiane              | -27,314                                                                 | -27,31                   | -15,281                                                                 | -13,47                   |
|                                                       | IC à 90%             | (-28,80 ; -21,98)                                                       | (-28,49 ; -22,98)        | (-16,10 ; -8,83)                                                        | (-15,08 ; -9,66)         |

**Tableau 4- Variation moyenne du score de la faim pour les études RM-493-012 et RM-493-015**

| Paramètre | Statistique | RM-493-012                                                                              |                                               | RM-493-015                                                                              |                                                |
|-----------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|           |             | Score de faim le plus élevé<br>Cohorte Pivot<br>Total (N=7)<br>Données considérées dans | Score de faim le plus élevé<br>Total<br>(N=8) | Score de faim le plus élevé<br>Cohorte Pivot<br>Total (N=7)<br>Données considérées dans | Score de faim le plus élevé<br>Total<br>(N=10) |

|                                                       |                      | l'avis du<br>13/10/2021 |                  | l'avis du<br>13/10/2021 |                   |
|-------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|-------------------|
| Variation à 52 semaines par rapport à l'inclusion (%) | n                    | 7                       | 7                | 7                       | 10                |
|                                                       | Moyenne (écart-type) | -27,1 (28,11)           | -27,1 (28,11)    | -43,7 (23,69)           | -42,7 (27,49)     |
|                                                       | Médiane              | -14,3                   | -14,3            | -52,7                   | -54,4             |
|                                                       | IC à 90%             | (-40,58 ; -14,96)       | (-40,58, -14,96) | (-54,76 ; -29,09)       | (-56,35 ; -29,02) |

**Tableau 5 – Proportion de patients ayant obtenu une amélioration > 25 % du score de la faim**

| Paramètre                                                                                                          | Statistique | RM-493-012                                            |                                               | RM-493-015                                            |                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                                    |             | Score de faim le plus élevé<br>Cohorte Pivot<br>(N=8) | Score de faim le plus élevé<br>Total<br>(N=9) | Score de faim le plus élevé<br>Cohorte Pivot<br>(N=8) | Score de faim le plus élevé<br>Total<br>(N=9) |
|                                                                                                                    |             | Données considérées dans l'avis du 13/10/2021         |                                               | Données considérées dans l'avis du 13/10/2021         |                                               |
| Patients ayant montré une amélioration ≥25% du score de faim le plus élevé à 52 semaines par rapport à l'inclusion | n           | 4 (50,0%)                                             | 4 (50,0%)                                     | 8 (72,7%)                                             | 10 (71,4%)                                    |
|                                                                                                                    | IC à 90%    | (19,29 ; 80,71)                                       | (19,29 ; 80,71)                               | (43,56 ; 92,12)                                       | (46,00 ; 89,60)                               |

## Etude RM-493-022

Le laboratoire a également soumis une étude de suivi évaluant la sécurité et la tolérance du setmélanotide à long terme chez les patients ayant terminé les études RM-493-012 et RM-493-015.

Au total, 15 patients avec des mutations génétiques POMC/PCSK1 issus de l'étude de phase III RM-493-012 (n=12), de l'étude de phase II RM-493-011 (n=2) et de l'étude RM-493-014 (n=1) ; 9 patients ayant des mutations génétiques LEPR issus de l'étude de phase III RM-493-015 (n=8) et de l'étude de phase II RM-493-011 (n=1) ont été inclus dans cette étude de suivi. Le nombre total de patients suivis dans cette étude était donc de 24 patients.

Lors de la première évaluation d'IMCIVREE (setmélanotide), le suivi moyen des patients était de 37 semaines.

Les données précédemment évaluées étaient le poids moyen, le tour de taille moyen, l'IMC et le score de la faim au pire moment de la journée. Dans le cadre de cette actualisation, les données disponibles sont la variation du poids corporel, la réduction du poids ≥ 10% par rapport à l'inclusion dans les études index et la réduction du score IMC-z ≥ 0,3 points par rapport à l'inclusion dans les études index chez les enfants de moins de 18 ans.

Les données sont présentées dans le tableau 6 ci-dessous.

**Tableau 6- Résultats de l'étude RM-493-022**

| Paramètre                                 | Données à 12 mois | Données à 18 mois | Données à 24 mois | Données à 36 mois |
|-------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Variation du poids moyen chez les adultes | -25,1             | -23,5             | -22,9             | -24,4             |

|                                                                                                                   |             |              |              |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|--------------|------------|
| Réduction du poids $\geq$ 10% par rapport à l'inclusion dans les études index (en %)                              | 100 (11/11) | 90,9 (10/11) | 81,8 (9/11)  | 87,5 (7/8) |
| Réduction du score IMC-z $\geq$ 0,3 points par rapport à l'inclusion dans les études index chez les enfants (n %) | 100 (13/13) | 91,7 (11/12) | 90,9 (10/11) | 75,0 (3/4) |

### 5.5.2.2 Tolérance

Entre le 19 janvier 2022, date de la mise à disposition de la spécialité IMCIVREE (setmélanotide) dans le cadre d'un accès précoce post-AMM, et le 19 août 2022, 3 cas de pharmacovigilance et des événements indésirables ont été rapportés dans le rapport de synthèse du PUT-RD (cf paragraphe 4).

L'analyse de la tolérance repose également sur les données transmises à l'EMA pour étayer la demande d'extension d'AMM dans le syndrome de Bardet-Biedl, actuellement en cours d'évaluation et incluant les données de 673 patients ayant participé à une étude du programme clinique setmélanotide (jusqu'au 8 mars 2021), dont 561 ayant reçu du setmélanotide et 112 un placebo.

Parmi ces patients, 311 d'entre eux étaient atteints d'une obésité génétique rare (incluant 308 patients ayant reçu setmélanotide et 3 un placebo) et 362 étaient atteints d'une obésité « commune » (non-génétique).

La durée moyenne d'exposition au traitement était de 183,8 jours chez les 561 patients traités par setmélanotide et de 67,4 jours chez les 112 patients sous placebo. Au total, 132 (24%) patients ont été exposés au setmélanotide pendant au moins 6 mois, et 94 (17%) pendant au moins 1 an. L'ensemble des patients traités par placebo l'ont été pendant moins de 6 mois.

#### ➔ Evénements indésirables

Les EI les plus fréquemment signalés chez les patients traités par setmélanotide versus placebo étaient les suivants :

- Hyperpigmentation cutanée : 49% (277/561) vs 4% (4/112) ;
- Nausées : 35% (198/561) vs 8% (9/112) ;
- Érythème au site d'injection : 29% (161/561) vs 10% (11/112) ;
- Maux de tête : 28% (154/561) vs 14% (16/112) ;
- Prurit au site d'injection : 21% (120/561) vs 1% (1/112).

#### ➔ Evénements indésirables liés au traitement

Les EI liés au traitement les plus fréquemment signalés chez les patients traités par setmélanotide versus placebo étaient les suivants :

- Hyperpigmentation cutanée : 49% (274/561) vs 4% (4/112) ;
- Nausées : 31% (171/561) vs 2% (2/112).
- Érythème au site d'injection : 27% (152/561) vs 10% (11/112).
- Prurit au site d'injection : 21% (117/561) vs 1% (1/112).
- Maux de tête : 20% (112/561) vs 5% (6/112).
- Induration et douleur au site d'injection : 13% (70/561) vs 4% (4/112).
- Ecchymose au site d'injection : 11% (61/561) vs 1% (1/112).

### ➔ Événements indésirables graves et décès

Au total, 30 (5,3 %) patients traités par setmélanotide et 4 (3,6 %) patients traités par placebo ont signalé au moins 1 EI grave (EIG). La majorité des EIG a été signalée chez 1 patient seulement et les EIG ayant été signalés chez plus d'un patient traité par setmélanotide incluaient des idées suicidaires, une pancréatite, une hypoglycémie, une inversion de l'anneau gastrique, et un infarctus aigu du myocarde (signalés pour chacun chez 2 patients ; chez moins de 1 %).

### ➔ Événements indésirables d'intérêt particulier

#### **Troubles de l'hyperpigmentation**

Plus de la moitié (57% [322/561]) des patients traités par setmélanotide ont rapporté un trouble d'hyperpigmentation, le plus souvent une hyperpigmentation cutanée (49% [277/561]). Les autres événements liés à une hyperpigmentation étaient moins fréquemment signalés et incluaient des naevus mélanocytaires (9% [52/561]) et des décolorations cutanées (6% [35/561]). Les autres troubles d'hyperpigmentation ont été signalés chez < 1% des patients traités avec setmélanotide. Ces événements étaient attendus en raison d'un effet des agonistes MC4R sur le récepteur 1 de la mélanocortine (MC1R) stimulant les mélanocytes. La majorité de ces EI étaient d'intensité légère à modérée et 5 (1%) patients ont rapporté une hyperpigmentation cutanée sévère.

Alors qu'un EIG de naevus mélanocytaire a été signalé, aucun EIG d'hyperpigmentation n'a été considéré comme lié au setmélanotide.

#### **Episodes dépressifs :**

Dans l'ensemble, 4 % (22/561) des patients ont rapporté un événement dépressif, incluant une dépression (3 % [15/561]) et une humeur dépressive (2% [9/561]). L'événement dépressif a été considéré comme sévère pour 4 patients (moins de 1 %) et grave pour 1 patient (moins de 1 %). Le cas d'EIG n'a pas été considéré comme lié au setmélanotide.

#### **Idées suicidaires :**

Un total de 5 (0,9 %) patients traités par setmélanotide ont rapporté des idées suicidaires pendant le traitement, et pour 4 d'entre eux, les idées suicidaires sont survenues en même temps que l'épisode dépressif, et pour 2 patients, l'événement a été évalué comme étant grave.

### **5.5.3 Plan de développement**

| Etude n°                                                 | Type d'étude                       | Effectifs<br>N<br>(n centres)                                                                                                                                                                       | Population étudiée et<br>critères d'inclusion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Schémas thérapeutiques                                                                                                                                                                                                                                                                          | Critères de jugement principal et secondaires clés                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>RM-493-011</b><br><br><b>PI : Pr. Susanna Wiegand</b> | Etude de phase II, non comparative | <p>N=13 (2 patients POMC, 3 patients LEPR, 5 patients atteints d'un déficit épigénétique et donc réversible et 3 patients avec des mutations de la voie MC4R)</p> <p>Un seul centre participant</p> | <p>Patients adultes et présentant un statut génétique :</p> <p>biallélique, homozygote ou hétérozygote composé (pour les gènes POMC, LEPR ou PCSK1),</p> <p>hétérozygote ou épigénétique (pour les gènes POMC),</p> <p>ayant un syndrome de Bardet-Biedl ou d'Alström</p> <p>Patients d'au moins 12 ans avec un statut génétique biallélique, homozygote ou hétérozygote composé (pour les gènes POMC ou LEPR)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase d'évaluation à l'inclusion</li> <li>- Phase de titration (entre 2 et 4 semaines)</li> <li>- Phase de traitement (environ 3 mois)</li> <li>- Phase de sevrage en ouvert (entre 2 et 4 semaines)</li> <li>- Phase d'extension sur 2 ans</li> </ul> | <p><b>Critère de jugement principal :</b></p> <p><b>- Evaluer la perte de poids des patients après 3 mois de traitement par rapport à l'inclusion</b></p> <p><b>Critère de jugement secondaire :</b></p> <p><b>- Evaluer la perte de poids à long terme des patients après 1 à 2 ans de traitement par rapport à l'inclusion</b></p> |

| Etude n°                                             | Type d'étude                                        | Effectifs<br>N<br>(n centres)                                                                                                                                                                                    | Population étudiée et<br>critères d'inclusion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Schémas thérapeutiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Critères de jugement principal et secondaires clés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>RM-493-012</b><br><br><b>PI : Peter Kühnen MD</b> | Etude de phase III, non comparative, multicentrique | <p>N=10 patients dans la cohorte pivot</p> <p>N=15 patients au total (5 patients recrutés dans la cohorte supplémentaire)</p> <p>(8 centres ont participé à cette étude et 6 sites ont recruté des patients)</p> | <p>Patients âgés d'au moins 6 ans avec une mutation génétique biallélique, homozygote ou hétérozygote composé (une mutation génétique différente sur chaque allèle) pour les gènes POMC ou PCSK1, avec un variant de perte de fonction pour chaque allèle conférant un phénotype d'obésité sévère</p> <p>Pour les patients avec un âge <math>\geq 18</math> ans, l'IMC devait être <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Si le patient était un enfant ou un adolescent, l'IMC devait être <math>\geq 95^{\text{ème}}</math> percentile pour un âge donné selon l'analyse de la courbe de croissance.</p> | <p>- Période initiale de titration d'une durée comprise entre 2 à 12 semaines, au cours de laquelle des augmentations de dose de 0,5 mg de setmélanotide étaient effectuées à intervalles hebdomadaires pour déterminer la dose thérapeutique pour le patient.</p> <p>- 10 semaines de traitement en ouvert pour une durée totale d'administration de 12 semaines à la dose thérapeutique individuelle du patient</p> <p>- En cas de perte de poids équivalente à 5 kg (ou 5% si poids corporel à l'inclusion <math>&lt;100</math> kg) à la fin de la période des 10 semaines de traitement en ouvert, les patients continuaient l'étude avec une période de sevrage en double aveugle, contrôlée vs placebo d'une durée totale de 8 semaines, incluant une période de traitement par placebo de 4 semaines.</p> <p>- 32 semaines de traitement en ouvert jusqu'à atteindre 52 semaines de traitement à la dose thérapeutique individuelle du patient</p> | <p><b>Critère de jugement principal :</b></p> <p><b>- Proportion de patients dans la population complète d'analyse (FAS, Full Analysis Set) ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an (50 semaines après initiation de la première phase en ouvert à laquelle s'ajoute entre 2 et 12 semaines de titration) de traitement par rapport à l'inclusion</b></p> <p><b>Critères de jugement secondaires clés :</b></p> <p><b>- Variation moyenne du poids corporel à environ 1 an (50 semaines après initiation de la première phase en ouvert à laquelle s'ajoute entre 2 et 12 semaines de titration) de traitement par rapport à l'inclusion des patients de la population d'utilisation désignée (DUS, Designated Use Set) ;</b></p> <p><b>- Variation de la moyenne hebdomadaire du score de faim le plus élevé à environ 1 an (50 semaines après initiation de la première phase en ouvert auquel s'ajoute entre 2 et 12 semaines de titration) de traitement par rapport à l'inclusion des patients âgés d'au moins 12 ans de la population d'utilisation désignée (DUS, Designated Use Set) ;</b></p> <p><b>- Proportion de patients âgés d'au moins 12 ans dans la population</b></p> |

| Etude n° | Type d'étude | Effectifs<br>N<br>(n centres) | Population étudiée et<br>critères d'inclusion | Schémas thérapeutiques | Critères de jugement principal et secondaires clés                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|--------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |              |                               |                                               |                        | complète d'analyse (FAS, Full Analysis Set) ayant montré une amélioration $\geq 25\%$ de la moyenne hebdomadaire du score de faim le plus élevé à environ 1 an (50 semaines après initiation de la première phase en ouvert auquel s'ajoute entre 2 et 12 semaines de titration) de traitement par rapport à l'inclusion. |

| Etude n°                                                                 | Type d'étude                                       | Effectifs<br>N<br>(n centres)                                                                                                                                                                                                  | Population étudiée et<br>critères d'inclusion                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Schémas thérapeutiques                     | Critères de jugement principal et se-<br>condaires clés |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>RM-493-015</b><br><br><b>PI ; Mar-<br/>tin Wa-<br/>bitsch,<br/>MD</b> | Etude de phase III, non randomisée, multicentrique | <p>N=11 patients dans la co-<br/>horte pivot</p> <p>N=15 patients au total (4<br/>patients recrutés dans la<br/>cohorte supplémentaire)</p> <p>(6 centres ont participé à<br/>cette étude et ont recruté<br/>des patients)</p> | Patients âgés d'au moins<br>6 ans avec un statut géné-<br>tique biallélique, homozy-<br>gote ou hétérozygote<br>composé (une mutation<br>génétique différente sur<br>chaque allèle) pour les<br>gènes LEPR, avec un va-<br>riant de perte de fonction<br>pour chaque allèle confé-<br>rant un phénotype d'obé-<br>sité sévère | Identique à celui de l'étude<br>RM-493-012 | <b>Identiques à ceux de l'étude RM-493-012</b>          |

| Etude n°                                             | Type d'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Effectifs<br>N<br>(n centres)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Population étudiée et<br>critères d'inclusion                                                                                                                                                                                                                                     | Schémas thérapeutiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Critères de jugement principal et secondaires clés                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>RM-493-022</b><br><br><b>PI : Peter Kühnen MD</b> | <p>Etude d'extension sur deux ans, non comparative, pour les patients ayant terminé une précédente étude de phase III du setmélanotide pour les troubles génétiques de l'obésité liés à la voie MC4R (RM-493-012 pour les anomalies POMC (ou PCSK1) et RM-493-015 pour les anomalies LEPR)</p> | <p>N=24 (15 patients POMC/PCSK1 et 9 patients LEPR), soit 83% des patients ayant terminé l'étude de phase III à la date du gel de la base (cut-off) des données supplémentaires (octobre/novembre 2021).</p> <p>Au total, 15 (62,5%) patients ont été exposés à setmélanotide pendant au moins 3 ans, pour une durée moyenne d'exposition au traitement de 1568,6 jours (environ 4,3 ans).</p> <p>(5 centres ont participé à cette étude et 4 sites avaient recruté des patients)</p> | <p>Patients âgés d'au moins 6 ans, ayant complété une précédente étude avec une phase de traitement par setmélanotide dans le cadre de la prise en charge de troubles génétiques de l'obésité liés à la voie MC4R et ayant présenté une tolérance acceptable dans cette étude</p> | <p>Dans la mesure du possible, les patients aptes et consentants devaient être inclus dans cette étude d'extension dès la fin de leur étude index afin d'éviter toute interruption du traitement par setmélanotide.</p> <p>L'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du setmélanotide étaient les mêmes dans ce protocole d'extension que celles mesurées dans les protocoles des deux études de phase III</p> <p>Les patients étaient évalués tous les 3 mois concernant les signes vitaux, les effets indésirables, la prise concomitante de médicaments, le poids, le tour de taille et le score de faim.</p> | <p><b>- Critères de tolérance : Sécurité et tolérance à long terme du setmélanotide</b></p> <p><b>- Critères exploratoires : efficacité à long terme du setmélanotide, suivant les critères évalués dans les études de phase III (RM-493-012 et RM-493-015)</b></p> |

| Etude n°   | Type d'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Effectifs<br>N<br>(n centres)                                                                        | Population étudiée et<br>critères d'inclusion                                                                                                                                                                                                                            | Schémas thérapeutiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Critères de jugement principal et secondaires clés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RM-493-035 | Etude de phase III contrôlée vs placebo randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de setmélanotide sur la variation du poids corporel chez des patients de plus de 6 ans et présentant des variants dans 5 gènes ciblés de la voie MC4R : déficit hétérozygote en POMC/PCSK1 ou LEPR, ou homozygote/ hétérozygote composite en SH2B1 ou SRC1. | Environ 50 à 75 centres en Amérique du Nord, en Europe et au Moyen-Orient<br><br>5 centres en France | Cinq sous-études indépendantes randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo recruteront des patients obèses (âgés de 6 à 65 ans) et présentant des troubles génétiques de l'obésité liés à la voie MC4R, POMC et/ou PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1 ou PCSK1 N221D. | Les patients s'auto-injecteront (ou le soignant injectera au patient) du setmélanotide en SC quotidiennement pendant environ 52 semaines<br><br>Posologie pour chaque sous-étude :<br><br>• Patients âgés de 12 ans et plus : Setmélanotide à la dose de 2 mg/jour pendant environ 2 semaines, puis augmenté à 3 mg/jour pour les 50 semaines de traitement restantes.<br><br>• Patients âgés de 6 à <12 ans : Setmélanotide à la dose de 1 mg/jour pendant environ 1 semaine, puis augmenté à 2 mg/jour pendant environ 1 semaine, puis augmenté à 3 mg/jour pendant les 50 semaines de traitement restantes. | Critères de jugement principal : La différence de changement de poids moyen à partir de la valeur de référence à 52 semaines chez les patients traités avec setmélanotide par rapport au placebo, évalué en pourcentage de variation par rapport à l'indice de masse corporelle (IMC) de base.<br><br>Critères de jugements secondaires clés :<br><br>— La proportion de patients ayant obtenu au moins 5 % de réduction de l'IMC initial à 52 semaines, chez les patients traités par setmélanotide par rapport au placebo<br><br>— La différence de changement de poids moyen de l'initiation à 52 semaines chez le patient adulte (âge ≥18 ans au départ) traités par setmélanotide par rapport au placebo, évalué en pourcentage de changement du poids initial<br><br>— La différence de variation moyenne en pourcentage de la moyenne hebdomadaire du score de faim le plus élevé à 52 semaines de traitement par setmélanotide par rapport au placebo<br><br>— La différence de perte de poids moyen et de % de perte de poids à 52 semaines chez les répondeurs au setmélanotide (définis comme des patients ayant une perte de poids ≥ 5 % si > 18 ans, ou |

| Etude n° | Type d'étude | Effectifs<br>N<br>(n centres) | Population étudiée et<br>critères d'inclusion | Schémas thérapeutiques | Critères de jugement principal et secondaires clés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|--------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |              |                               |                                               |                        | <p><i>une diminution du % d'IMC de 3 % si &lt; 18 ans après 12 semaines de traitement à 3,0 mg/jour ou à la dose maximale tolérée) par rapport au groupe placebo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <i>La proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 10 % de l'IMC initial à 52 semaines, chez les patients traités par le setmélanotide par rapport au placebo</i></li> </ul> |

#### 5.5.4 Conclusion

Ces nouvelles données sont/ ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité IMCIVREE (setmélanotide) dans l'indication concernée.

##### 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 dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, IMCIVREE (setmélanotide) demeure présumé innovant.

## 6. 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.
- ➔ En l'absence de comparateur cliniquement pertinent, il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ S'agissant d'une maladie grave, rare et invalidante et en l'absence de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée
- ➔ IMCIVREE (setmélanotide) dans l'indication considérée, est toujours susceptible d'être innovant compte tenu des données cliniques disponibles.

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de IMCIVREE (setmélanotide) dans l'indication considérée.

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

## 7. Recommandation de la Commission

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

## 8. Informations administratives et réglementaires

|                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>                                                         | Date d'accusé réception de la demande de renouvellement complète : 17 octobre 2022<br>Date d'examen et d'adoption : 14 décembre 2022                                                                                                                                                    |
| <b>Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b> | Non                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Expertise externe</b>                                                               | Non                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Présentations concernées</b>                                                        | <b>IMCIVREE 10 mg/mL solution injectable</b><br>Flacon de 10 mg dans 1 mL (CIP : 34009 302365 6 7)                                                                                                                                                                                      |
| <b>Exploitant et le cas échéant mandataire</b>                                         | PHARMABLUÉ                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>AMM</b>                                                                             | Procédure centralisée : 16 juillet 2021                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance</b>                                     | Médicament soumis à prescription hospitalière.<br>Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en endocrinologie – diabétologie – nutrition, en génétique médicale ou en pédiatrie.<br>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. |
| <b>Classification ATC</b>                                                              | A08AA12                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

IMCIVREE 10 mg/mL, 14 décembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)