

Décision n°2023.0295/DC/SEM du 27 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMCIVREE

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 27 juillet 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 demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE pour la spécialité IMCIVREE, reçue le 28 avril 2023 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 5 mai 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 12 mai 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 16 mai 2023 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 14 et 27 juin 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 16 juin et 3 juillet 2023 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 19 juillet 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 19 juillet 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

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 résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus ».

Le laboratoire PHARMA BLUE s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que les obésités résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus sont des maladies complexes et invalidantes nécessitant une prise en charge lourde et des hospitalisations multiples. L'incidence annuelle des craniopharyngiomes peut varier de 0,05 à 0,19 pour 100 000 par an et peut varier en fonction de l'âge au moment du diagnostic.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse indiquée ou recommandée dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant. Il s'agit d'une modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité et de tolérance, dans la prise en charge de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. Il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient. Il comble un besoin médical non couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, 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

du laboratoire PHARMA BLUE

dans l'indication « traitement de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservés aux spécialistes en endocrinologie, diabétologie, nutrition et pédiatrie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire 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.

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

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 27 juillet 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

setmélanotide

IMCIVREE 10 mg/ml,

Solution injectable

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

→ Obésité

→ Adulte / Adolescent / Enfant (6 ans et plus)

Synthèse

Avis **favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « **Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.** »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que les obésités résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus sont des maladies complexes et invalidantes nécessitant une prise en charge lourde et des hospitalisations multiples.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse indiquée ou recommandée dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- IMCIVREE (setmélanotide) représente une modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité et de tolérance, dans la prise en charge de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus,
- IMCIVREE (setmélanotide) dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient ;
- et il comble un besoin médical non couvert.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	6
3. Synthèse des données	6
3.1 Données disponibles	6
3.2 Synthèse des données d'efficacité	6
3.2.1 Etude RM-493-030	6
3.3 Profil de tolérance	8
3.4 Modification du parcours de soins	9
3.5 Programme d'études	9
4. Discussion	10
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	10
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	11
5.2 Absence de traitement approprié	11
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	11
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.5 Recommandations	11

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	Setmélanotide (A08AA12) IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable – 1 flacon multidose (CIP 34009 302 365 6 7)
Laboratoire	PHARMA BLUE (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « IMCIVREE est indiqué dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans cette indication (en date du 19/07/2023).
AMM	IMCIVREE (setmélanotide) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'AMM auprès des autorités compétentes dans un délai maximum de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'accès précoce.
Posologie dans l'indication évaluée	Chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans, la posologie initiale est de 0,5 mg quotidienne, et peut-être augmentée de 1 mg chaque semaine jusqu'à la dose de 3 mg quotidienne si la setmélanotide est bien tolérée. Chez les enfants de plus de 12 ans et les adultes la posologie initiale est de 1 mg quotidienne, et peut-être augmentée de 1 mg chaque semaine jusqu'à la dose de 3 mg quotidienne si la setmélanotide est bien tolérée. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agoniste sélectif des récepteurs de la voie neuronale MC4R.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, IMCIVREE (setmélanotide) n'a pas d'AMM en Europe ou aux Etats-Unis dans l'indication sollicitée pour l'accès précoce.
Autres indications de l'AMM	IMCIVREE (setmélanotide) est également indiqué dans « traitement de l'obésité et contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) ou à la perte de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), génétiquement confirmés, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. »
Rappel des évaluations précédentes	La Commission a évalué IMCIVREE (setmélanotide) dans : – Le traitement de l'obésité et 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 13 octobre 2021 (SMR important/ASMR V), puis le 15 février 2023 (SMR important/ASMR IV).

	– le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) génétiquement confirmé, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus le 8 mars 2023 (SMR important /ASMR IV). Autorisation initiale d'accès précoce par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique : – accès précoce post-AMM dans le « traitement de l'obésité et 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, le 19 janvier 2022¹ – accès précoce pré-AMM dans le « traitement de l'obésité et contrôle de la faim associée au syndrome génétiquement confirmé de Bardet-Biedl (SBB), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus le 7 juillet 2022².
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 19 juillet 2023. – Contribution de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Craniopharyngiome Solidarité ACS – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les obésités hypothalamiques d'origine lésionnelle (OHL), aussi appelées obésités hypothalamiques acquises, sont des obésités liées à une altération anatomique de l'hypothalamus causées par une lésion hypothalamique due à une tumeur bénigne ou maligne, comme un craniopharyngiome ou un gliome, ou un traumatisme. Ces obésités peuvent également être liées au traitement de la lésion (résection chirurgicale, radiothérapie, protonthérapie), ou à une pathologie infiltrant la région supra-sellaire, comme certaines maladies métaboliques ou infectieuses (neurosarcoïdose, tuberculose, histiocytose langerhansienne...)³.

D'autres causes de lésions beaucoup plus rares sont les affections inflammatoires de l'hypothalamus ou les traumatismes. Les craniopharyngiomes, qui représentent 5 à 15 % des tumeurs intracrâniennes pédiatriques, sont les pathologies les plus fréquemment (environ 60 %) associées au développement des OHL⁴.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Dans les OHL, la voie MC4R hypothalamique est détruite ou non fonctionnelle. Les troubles du comportement alimentaires sont liés à la destruction des neurones anorexigènes avec troubles de relargage des neuropeptides anorexigènes. Ces dommages hypothalamiques induisent également une diminution du métabolisme de base et une diminution de l'activité du système sympathique.

¹ 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.

² 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.

³ PNDS. Générique Obésités de causes rares. 6 juillet 2021.

⁴ Müller HL, Tauber M, Lawson EA, et al. Hypothalamic syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2022

Parallèlement, on observe une désinhibition du système parasympathique entraînant un état d'hyperinsulinisme médié par le nerf vague et ainsi une accumulation de masse grasse. D'autres facteurs associés contribuent à la prise de poids : les troubles neuropsychologiques dont les troubles neurocognitifs et du sommeil, parfois secondaires aux lésions hypothalamiques et/ou au traitement (chirurgie, radiothérapie), et pouvant nécessiter des traitements qui favorisent la prise de poids (neuroleptiques, antidépresseurs, antiépileptiques), des troubles de l'humeur, ainsi que la baisse de l'activité physique (notamment en lien avec les troubles visuels)^{3,5,6}.

Les OHL sont associées à des troubles du comportement alimentaire majeurs dont l'hyperphagie, caractérisée par une faim biologique extrême et non contrôlée, ainsi qu'à une diminution de la dépense énergétique conduisant à un haut degré d'apathie.

La prise de poids est la plus spectaculaire dans les 6 à 12 premiers mois après l'apparition de la lésion et se poursuit pendant les 8 à 12 années suivantes avant de se stabiliser⁷.

Les OHL sont associées à une augmentation de la mortalité liée à la présence de comorbidités, d'autant plus quand l'âge d'apparition est dans l'enfance. En effet, les patients avec un craniopharyngiome associé à une obésité développent 3 à 19 fois plus de maladies cardiovasculaires liées à une mortalité accrue par rapport à la population générale⁸. Les OHL sont parmi les types d'obésité les plus réfractaires et entraînent une maladie athérosclérotique grave, un diabète sucré de type 2, un syndrome métabolique et une mortalité précoce chez certains patients^{7,9,10}.

De plus, d'autres comorbidités importantes telles que la dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline et les crises d'épilepsie sont également observées chez les patients atteints d'OHL^{4,11}. Les obésités hypothalamiques d'origine lésionnelle (OHL) sont des maladies complexes et invalidantes nécessitant une prise en charge lourde et des hospitalisations multiples.

Épidémiologie

Les craniopharyngiomes représentent les tumeurs les plus courantes associées au développement de l'OHL, avec 50 % ou plus de tous les patients¹². L'incidence annuelle des craniopharyngiomes peut varier de 0,05 à 0,19 pour 100 000 par an et peut varier en fonction de l'âge au moment du diagnostic^{4,9}**Erreur ! Signet non défini.**La survie à long terme est estimée à 84 % sur la base d'un taux de survie global à 20 ans¹³.

Il peut ainsi être estimé en France :

- Une prévalence des OHL entre 1 et 3 cas pour 100 000 individus, soit 375 à 1500 patients ;
- Une incidence des OHL entre 30 et 125 nouveaux cas par an.

⁵ Shen et al. Melanocortin neurons : Multiple routes to regulation of metabolism Biochim Biophys Acta. 2017

⁶ Baldini et al. J Endocrinol. 2019

⁷ Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Daubenbüchel AM, Müller HL. Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes. Neuro Oncol. 2015

⁸ Bülow B, Attewell R, Hagmar L, Malmström P, Nordström CH, Erfurth EM. Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and tumor recurrence. J Clin Endocrinol Metab. 1998

⁹ Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. J Clin Endocrinol Metab 2011

¹⁰ Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson IL, Nilsson AG, Johannsson G. Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: A population-based study in Sweden. J Clin Endocrinol Metab 2015

¹¹ Rose et al. Obésité (Silver Spring). 2018

¹² Roth. Front Endocrinol (Lausanne). 2011;2:49.

¹³ Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Daubenbüchel AM, Müller HL. Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes. Neuro Oncol. 2015 Jul;17(7):1029-38. doi: 10.1093/neuonc/nov044. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25838139; PMCID: PMC5654354.

La population de patients vivant actuellement en France avec une obésité hypothalamique lésionnelle est estimée entre 500 et 2 000 patients.

2.2 Prise en charge actuelle

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique de l'obésité et du contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Aucun autre traitement médicamenteux n'est disponible dans l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte.

→ Traitements non-médicamenteux

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 approches chirurgicales potentielles, telles que les pontages gastriques ou intestinaux, sont considérées comme contre-indiquées car ces patients conservent un appétit extrême et mangent en trop grande quantité, même après de telles interventions chirurgicales, ce qui entraîne souvent des complications anatomiques.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de IMCIVREE (setmélanotide) repose sur une étude de phase 2 (RM-493-030) non comparative avec une comparaison à une cohorte historique.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude RM-493-030

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2, multicentrique, non comparative, conçue pour évaluer l'effet du setmélanotide après 16 semaines de traitement sur la perte de poids, réalisée chez 18 patients souffrant d'obésité hypothalamique lésionnelle dont 13 patients étaient âgés de moins de 18 ans et 5 patients de 18 ans et plus. L'objectif de cette étude est d'évaluer la proportion de patients avec une réduction d'au moins 5 % de l'IMC par rapport à l'initiation du traitement, après 16 semaines de traitement par setmélanotide, par rapport à un contrôle historique de 5 % dans cette population de patients.

L'étude a débuté le 7 juin 2021 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 28 juin 2022.

Les critères d'inclusion ont été :

- Preuve documentée d'obésité hypothalamique acquise (imagerie par IRM et histoire du patient) suite à une tumeur traitée depuis au moins 6 mois
- Adultes : augmentation de l'IMC >5 % atteignant $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
- Patients < 18 ans : augmentation de l'IMC Z-score $\geq 0,2$ écart-type et IMC $\geq 95^{\text{ème}}$ percentile pour l'âge et le sexe

Les critères d'exclusion ont été :

- Prise de poids > 5 % au cours des 3 derniers mois
- Perte de poids ≥ 2 % au cours des 3 derniers mois

Les différentes populations d'analyse dans l'étude étaient :

- La population "Safety Analysis (SA) Set" regroupe tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. C'est la population primaire pour l'analyse des critères d'évaluation de la tolérance.
- La population "Full Analysis Set (FAS)" regroupe tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et pour lesquels on dispose de donnée de base sur le poids. La population FAS est la population primaire pour l'analyse des critères d'efficacité.
- La population "Per Protocol (PP) Set" regroupe tous les patients FAS sans violation majeure du protocole qui entraînerait une exclusion du patient de l'analyse.

Compte tenu de la nature non comparative de l'étude, les patients ont tous reçu la setmélanotide.

La participation à l'étude s'est ensuite terminée de l'une des deux manières suivantes :

- Les patients ayant atteint le critère d'évaluation principal pouvaient être éligibles à une étude d'extension séparée, l'étude RM-493-022 dans le cadre de laquelle ils continuaient à recevoir du setmélanotide.
- Les patients n'ayant pas atteint le critère d'évaluation principal ou ayant choisi de ne pas continuer le traitement devaient arrêter la setmélanotide à la visite 6 et revenir pour une visite de fin d'étude 4 semaines plus tard (visite 7) dans le cadre d'un examen final.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 5 % de l'IMC par rapport à l'initiation du traitement après 16 semaines de traitement par setmélanotide.

L'analyse du critère de jugement principal a été évalué en utilisant le test binomial exact à un niveau de signification unilatéral de 0,05, comparé à la proportion de l'hypothèse nulle de 0,05 (qui provient d'un taux de contrôle historique de 5 %).

La méthode Clopper-Pearson a été utilisée pour calculer l'intervalle de confiance. Un diagramme de dispersion a été créé pour représenter le pourcentage de réduction de l'IMC de chaque patient entre le début de l'étude et la semaine 16.

L'analyse du critère d'évaluation principal a pu être répétée en utilisant les données telles qu'observées, l'imputation multiple et la population per protocole, selon les besoins.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires, à savoir la proportion de patients âgés de 6 à 18 ans avec une réduction de l'IMC Z-score de 0,2 écart-type après 16 semaines de traitement, et la proportion de patients âgés de 18 ans et plus avec une réduction de l'IMC de 5 % après 16 semaines de traitement, la perte de poids sont considérés comme exploratoires.

Population de l'étude

A l'inclusion, les patients étaient âgés de 15 ans en moyenne, parmi lesquels 5 patients étaient âgés de plus de 18 ans (27,8 %), et 13 patients étaient âgés de moins de 18 ans (72,2 %) dont 5 patients âgés de 6 à 11 ans (27,8 %) et 8 patients âgés de 12 à 17 ans (44,4 %). Le poids moyen à l'inclusion était de 102,7 kg, et l'IMC moyen était de 37,9 kg/m².

Concernant le profil des patients inclus, 14 avaient des antécédents de craniopharyngiome, 3 patients avaient des antécédents d'hamartome hypothalamique et 1 patient avait des antécédents d'astrocytome pilocytique juvénile dans l'hypothalamus.

Résultats sur le critère de jugement principal (en population FAS)

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 5 % de l'IMC par rapport à l'initiation du traitement après 16 semaines de traitement par setmélanotide.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

- 16 des 18 (89 %) patients recrutés ont atteint le critère de jugement principal de réduction de l'IMC d'au moins 5 % (IC90% [69,0, 98,0]) $p < 0,0001$,
- 14 des 18 (78 %) patients ont obtenu une réduction de l'IMC ≥ 10 % à 16 semaines ou avant.

Critères de jugement secondaires

La diminution moyenne de l'IMC a été de 5,46 kg/ m² (14,9 %) et la diminution moyenne du poids corporel a été de 12,65 kg (12,98 %) à 16 semaines.

La totalité des 13 patients âgés de 6 à <18 ans ont obtenu des réductions de l'IMC Z-score, avec une diminution moyenne de l'IMC Z-score de 1,28 écart-type ; 12 des 13 patients de ce groupe d'âge (92,3 %) ont dépassé ce seuil de 0,2 écart-type (IC90% [68,4 ; 99,6]).

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée à l'aide de plusieurs échelles dans l'étude RM-493-030, l'IWQOL-Lite-CT (Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version), l'EQ-5D-5L, l'EQ-5D-Y, le SF12 et Short Form Health Survey for Children-10. Compte tenu de la nature ouverte de l'étude, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

Etude d'extension

Un total de 13 patients sont entrés dans l'étude d'extension RMN-493-22, 7 patients ont un suivi de 12 mois et 6 ont un suivi de 18 mois. Le laboratoire n'a pas fourni d'analyse intermédiaire de ces patients.

3.3 Profil de tolérance

Tous les patients (n=18 ; 100 %) ont rapporté au moins un évènement indésirable (EI) au cours de l'étude, et ces EI ont été considérés comme liés au traitement chez 15 patients (83,3 %) et 2 patients ont arrêté l'étude à cause d'EI (un pour une pigmentation de la peau et un suite à une augmentation des enzymes hépatiques). Aucun patient n'est décédé au cours de l'étude.

Les principaux EI rapportés par les patients ont été des nausées chez 11 patients (61,1 %), une hyperpigmentation chez 6 patients (33,3 %), des vomissements chez 6 patients (33,3 %), de la diarrhée chez 4 patients (22,2 %) et des cas de COVID 19 chez 4 patients (22,2 %) et de la fatigue, des douleurs au point d'injection et des érections chez 3 patients (27,3 %).

Le résumé des risques du PGR d'IMCIVREE (setmélanotide) (version 0.6) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Mélanome – Érections pénitentes prolongées – Dépression (y compris des idées suicidaires)

Informations manquantes

- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante
- Utilisation en cas d'insuffisance hépatique
- Utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère
- Données sur le long terme

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Une étude de phase 3 (RM-493-040) est en cours dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce¹⁴. La fin de cette étude est prévue au 1^{er} trimestre 2025.

Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée versus placebo, réalisée chez 120 patients d'âge supérieur ou égal à 4 ans, avec stratification enfants/adultes (R:2:1):

- 80 patients dans le groupe setmélanotide (→ 3,0 mg/ j) ;
- 40 patients dans le groupe placebo.

Le critère de jugement principal d'évaluation de l'efficacité est la réduction de l'IMC moyen par rapport à l'inclusion à 52 semaines (versus placebo).

Les critères de jugement secondaires sont :

- la proportion de patients ayant atteint une réduction de l'IMC $\geq 5\%$ (adultes) ou d'IMC z-score $\geq 0,2$ point (enfants), à 52 semaines (vs. placebo)
- la variation moyenne du score de faim (patients ≥ 12 ans)

Les autres critères de jugement comprennent : qualité de vie, hyperphagie, apnée du sommeil, fatigue, biomarqueurs cardiométaboliques.

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RM-493-022	Etude de phase 3 d'extension sur deux ans, en ouvert, pour les patients ayant terminé une précédente étude de phase 3 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).	En cours
RM-493-033	Etude de phase 3 pour évaluer l'effet de setmélanotide sur la perte de poids chez des enfants de 2 à 5 ans avec un syndrome de Bardet Biedl ou un déficit en POMC/PCSK1 ou LEPR	En cours
RM-493-034	Etude de phase 2 pour évaluer l'effet de setmélanotide chez des patients portants des variants ciblés de la voie MC4R	En cours
RM-493-035	Evaluer l'effet de setmélanotide sur la perte de poids chez des patients de plus de 6 ans avec 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	En cours
RM-493-037	Essai randomisé, en double aveugle, de deux formulations de setmélanotide (quotidienne et hebdomadaire) avec un passage en ouvert vers une formulation hebdomadaire chez les patients	En cours

¹⁴ Il n'y a aucun centre en France pour cette étude.

	présentant une anomalie génétique spécifique de la voie MCR4 qui reçoivent actuellement une dose de formulation quotidienne stable.	
RM-493-038	Essai randomisé, en double aveugle contrôlé par placebo de la formulation hebdomadaire de setmélanotide (RM-493), un agoniste du récepteur de la mélanocortine 4 chez les patients avec un syndrome de Bardet-Biedl	Programmé

4. Discussion

La demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité IMCIVREE (setmélanotide) repose sur une étude de phase II (RM-493-030), non comparative, portant sur 18 patients atteints d'obésité hypothalamique d'origine lésionnelle majoritairement due à un craniopharyngiome. Les caractéristiques physiopathologiques des patients étaient sommairement décrites dans le rapport d'étude.

Au total, les résultats ont suggéré une efficacité sur la perte de poids en termes de réduction d'au moins 5 % de l'IMC par rapport à l'initiation du traitement, après 16 semaines de traitement :

- 16 des 18 (89 %) patients recrutés ont atteint le critère de jugement principal de réduction de l'IMC d'au moins 5 % (IC90% [69,0, 98,0]) $p < 0,0001$ versus un contrôle historique de 5%,
- 14 des 18 (78 %) patients ont obtenu une réduction de l'IMC ≥ 10 % à 16 semaines ou avant.

Ces résultats suggèrent une efficacité cliniquement pertinente de la setmélanotide dans cette indication ; cependant leur portée est limitée par la nature ouverte de l'étude, l'absence de groupe contrôle, le faible nombre de patients inclus apportant une incertitude sur les proportions estimées comme l'illustre la largeur importante des intervalles de confiance (pourtant calculés pour un risque d'erreur global de 10%) ainsi que la durée de traitement de 16 semaines assez courte.

Les obésités hypothalamiques d'origine lésionnelle sont des pathologies d'origine variée (tumorale ou chirurgicale ou radiothérapique), supposant un effet homogène pour toutes et quel que soit l'âge (seulement 5 adultes ont été inclus dans l'étude).

Le profil de tolérance apparaît conforme au profil de tolérance connu de la setmélanotide dans cette étude de durée limitée à 16 semaines.

Les effets en termes d'efficacité et de tolérance à plus long terme de la setmélanotide dans cette indication ne sont pas connus.

Les résultats d'une étude confirmatoire de phase 3 comparative versus placebo sur une durée de 52 semaines sont attendus en 2025.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et des limites en termes de transposabilité des résultats au long terme, dans l'attente des résultats de l'étude de phase 3, il est attendu un impact supplémentaire d'IMCIVREE (setmélanotide) sur la morbidité mais pas sur la mortalité ; il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'IMCIVREE (setmélanotide) sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'IMCIVREE (setmélanotide) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que les obésités résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus sont des maladies complexes et invalidantes nécessitant une prise en charge lourde et des hospitalisations multiples.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse indiquée ou recommandée dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- IMCIVREE (setmélanotide) représente une modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité et de tolérance, dans la prise en charge de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus,
- IMCIVREE (setmélanotide) dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient ;
- et il comble un besoin médical non couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de IMCIVREE (setmélanotide) dans le « traitement de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, 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.

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

IMCIVREE 10 mg/ml,, 19 juillet 2023

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