

Décision n°2023.0319/DC/SEM du 14 septembre 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 14 septembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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°2022.0238 du 7 juillet 2022 modifiée par la décision n°2022.0286 du 1^{er} septembre 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité IMCIVREE le 2 septembre 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE reçue le 8 juin 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 16 juin 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 30 août 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 7 juillet 2022 à la spécialité IMCIVREE du laboratoire PHARMA BLUE dans l'indication « « 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 » 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 14 septembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****setmélanotide
IMCIVREE 10 mg/ml,****Solution injectable****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 6 septembre 2023**

- Endocrinologie et métabolisme
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 6 ans)

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce de IMCIVREE (setmélanotide)** « 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 ».

1	Sommaire	
2		
3	1. Contexte	3
4	2. Environnement médical	4
5	3. Synthèse des nouvelles données	4
6	3.1 Nouvelles données cliniques	4
7	3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	4
8	4. Conclusions de la Commission de la Transparence	6
9	4.1 Maladie grave, rare ou invalidante	6
10	4.2 Absence de traitement approprié	6
11	4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	6
12	4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel	
13	comparateur cliniquement pertinent	6
14	4.5 Recommandations	7
15		
16		

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC)	setmélanotide (A08AA12)
Présentation concernée	IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable – flacon multidose en verre de 1 ml (CIP 34009 302 365 6 7)
Laboratoire	Pharmablue
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 7 juillet 2022¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique 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. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. IMCIVREE (setmélanotide) a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 2 septembre 2022. En date du 8 mars 2023, la CT a rendu un avis favorable au remboursement et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV².
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 2 septembre 2022 – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière. – Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en endocrinologie – diabétologie – nutrition, en génétique médicale ou en pédiatrie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statuts particuliers – Médicament orphelin (21 août 2019)
Posologie dans l'indication évaluée	« Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agoniste sélectif du récepteur de type 4 de la mélanocortine (MC4R).
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, IMCIVREE (setmélanotide) n'est pas pris en charge. Aux Etats-Unis, IMCIVREE (setmélanotide) a l'AMM depuis le 16 juin 2022 dans une indication superposable.
Autre(s) indication(s) de l'AMM	IMCIVREE (setmélanotide) également 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

¹ Avis du collège de la HAS - https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/imcivree_ap83_decision_et_avis_ct.pdf

² Avis de la Commission de la Transparence – IMCIVREE – 8 mars 2023

	ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 6 septembre 2023. – Contribution de parties prenantes : non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 7 juillet 2022 au 7 avril 2023. Sur la période, 16 demandes d'accès au traitement ont été reçues et validées selon les critères d'éligibilité définis dans le PUT-RD. Sur les 16 patients inclus, 10 ont reçu au moins une dose de setmélanotide. Au 7 avril 2023, 6 patients n'avaient pas encore démarré le traitement par setmélanotide.

Au 7 avril 2023, 25 fiches, soit 83,3% des fiches attendues, ont été collectées pour 9 patients : 9 fiches d'initiation de traitement, 7 fiches de suivi téléphonique (dont 3 pour le même patient, 5 fiches de suivi à 1 mois de traitement et 4 fiches de suivi à 3 mois de traitement. Aucune fiche de déclaration d'effet indésirable n'a été reçue car IMCIVREE (setmélanotide) disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), les déclarations d'effets indésirables sont réalisées via le système national de déclaration.

En complément du rapport de synthèse dont les informations s'arrêtent au 7 avril, le laboratoire a fourni des données concernant de nouvelles inclusions. Au 24 août 2023, dix nouveaux patients ont été inclus dans l'accès précoce ; actuellement 17 patients sont traités par setmélanotide dans le cadre de l'accès précoce dans l'indication du syndrome de Bardet-Biedl.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	Le nombre de patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl est estimé à 280 en France.
Nombre de patients ayant complété	– la fiche de demande: 16 patients – la fiche d'initiation : 9 patients – au moins une fiche de suivi : 5 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	La durée de suivi médiane sous traitement était de 2,5 mois.
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	Sur la période considérée, entre le 7 juillet 2022 et le 7 avril 2023, 16 demandes d'accès au traitement ont été reçues et validées selon les critères d'éligibilité définis dans le PUT-RD. Sur les 16 patients inclus, 10 ont reçu au moins une dose de setmélanotide.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, les caractéristiques des 16 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : 4 patients étaient des enfants ou des adolescents (<18

ans) et 12 patients étaient des adultes. Il y avait 6 patients de sexe masculin (dont un enfant) et 10 patients de sexe féminin (dont 3 enfants).

Treize des 16 patients inclus avaient au moins une comorbidité au moment de la demande d'accès au traitement :

- 4 patients avaient une pathologie rénale,
- 3 patients avaient une pathologie cardiaque,
- 3 patients souffraient d'apnée du sommeil,
- 5 patients avaient un diabète de type 2
- 4 patients avaient de l'hypertension artérielle.

Cinq médecins spécialistes en endocrinologie, nutrition et diabétologie ont réalisé des demandes de traitement pour 12 patients et 4 pédiatres endocrinologues ont réalisé des demandes de traitement pour 4 enfants. Au 7 avril 2023, 10 patients (8 adultes et 2 enfants) avaient démarré le traitement.

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient : l'évaluation de la perte de poids chez les adultes et la diminution de l'IMC –z score chez les enfants, l'évaluation du comportement alimentaire chez les enfants âgés de 6 à 11 ans avec un score de faim en une question et chez les patients âgés ≥ 12 ans le score de faim en 4 questions. La qualité de vie était recueillie au moyen des questionnaires IWQoL-Kids chez les enfants et IWQoL-Lite chez les adultes.

La posologie de IMCIVREE (setmélanotide) était de 2 ou 3 mg selon l'âge des patients, soit la posologie préconisée dans le RCP.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

→ Au total, 9 fiches d'initiation de traitement ont été collectées, sur les 10 patients ayant été exposé au setmélanotide. Après un mois de traitement les données d'efficacité ont été collectées chez 5 patients, dont un enfant ; la perte de poids moyenne à un mois chez les adultes est de -4,33 kg (-9 ; +1) et la médiane est de -4,65 kg. Après 3 mois de traitement, les données d'efficacité ont été collectées chez 4 patients dont un enfant ; La perte de poids moyenne depuis l'initiation du traitement est de -2,87 kg (-4,9 ; -1) et la médiane est de -2,70 kg. Les données recueillies sur la période couverte par le rapport périodique ne permettent pas d'établir une variation moyenne de l'IMC z score car les données ont été recueillies pour un seul enfant, pour lequel seul l'IMC a été recueilli et non l'IMC z-score. Les données recueillies sur la période ne permettent pas non plus d'établir une variation moyenne du score de faim dans la population pédiatrique ; chez les adultes après 15 jours, la variation moyenne du score de faim par rapport au score obtenu lors de la visite d'initiation est de -3,5 points (-6 ; -2), après un mois, la variation moyenne est de -1 point (-7 ; +9) et après 3 mois de traitement, la variation moyenne du score de faim par rapport au score obtenu lors de la visite d'initiation est de -0.33 point (-1 ; +1).

→ Selon le PUT-RD, les questionnaires de qualité de vie devaient être remplis dans les délais suivants : au moment de la demande d'accès au traitement, après 1 mois de traitement, après 6 mois de traitement et tous les 6 mois par la suite. Dans le cadre de la pratique clinique, la qualité de vie des patients n'est évaluée que tous les 6 mois, lorsque les patients consultent leur médecin. Les données n'ont pas encore été collectées et les résultats seront communiqués dans le prochain rapport.

Profil de tolérance

Aucun cas de décès ou mettant en jeu le pronostic vital n'a été rapporté.

Sept patients ont rapporté des effets indésirables qui ont entraîné une modification du traitement : augmentation de la dose (3 patients), arrêt définitif (3 patients) notamment pour paresthésie des membres et douleur au point d'injection, œdème au point d'injection et prurit, interruption temporaire

(1 patient, pour des douleurs abdominales). Des cas inattendus de paresthésies des membres inférieurs, d'otite moyenne aigue, d'infection urinaire et de bronchite ont été recensés. Des EI de douleur au point d'injection, de douleurs, gonflement et prurit au point d'injection et de douleurs abdominales ont été recensés, mais sont cohérents avec le profil de tolérance établi pour le setmélanotide.

Aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé au cours de la période de référence.

Quatre utilisations hors AMM ou situations particulières (à savoir des utilisations non conformes aux documents de référence, comportant des augmentations de dose) ont été signalées pendant la période considérée. Deux de ces cas concernaient le même patient.

Discussion

Sans objet

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 7 juillet 2022).

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où cette maladie conduit le patient à une situation de multi-handicap associant des anomalies développementales à des manifestations primaires chroniques et évolutives pouvant avoir des conséquences secondaires.

4.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée en l'absence de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication.

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible innovant car

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge de l'obésité et du contrôle de la faim chez les patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl, dans un contexte de besoin médical non couvert dans cette pathologie, avec une efficacité démontrée après 52 semaines de traitement par

setmélanotide en termes de perte de poids avec 32,3 % des 31 patients âgés de 12 ans et plus qui ont obtenu une réduction du poids corporel d'au moins 10 %.

- 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 ;
- et il comble un besoin médical non couvert

4.5 Recommandations

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

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 le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.**