
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce IMCIVREE – setmélanotide

Rapport n° 3 Période du 20 mars 2023 au 19 octobre 2023

1- Introduction

Le 19/01/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament IMCIVREE (setmélanotide) 10 mg/ml, solution injectable 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.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 5 janvier 2023.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 16/07/2021.

2- Données recueillies

2.1 Données recueillies sur la période (20 mars 2023 au 19 octobre 2023)

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Tableau 1 : Suivi des patients

Nombre de patients inclus	Nombre de patients exposés	Nombre de refus d'accès au traitement
2	2	0

Sur les deux patients inclus dans l'accès précoce post-AMM, l'un (1) était un adulte (>18 ans) et l'autre un enfant (<18 ans).

- **Nombre de patients exposés pour lesquels les données ont été recueillies** : non applicable sachant qu'il n'y a pas de fiche de suivi dans le PUT-RD.
- **Durée de suivi médiane sous traitement en précisant le motif des arrêts/interruptions/modifications de traitements** : Tous les patients inclus pendant la période considérée sont toujours traités par setmélanotide, aucun arrêt de traitement n'a été rapporté au cours de la période de référence.

Caractéristiques générales des patients

Sachant qu'il n'y a que deux (2) patients, seules les données brutes sont présentées.

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients inclus au moment de la demande d'accès au traitement

	Age (années)	Taille (cm)	Poids (kg)
IMC2016	10	146	100
IMC2017	44	150	193

Genre (nombre homme/femme)

Tableau 3 : Proportion homme/femme

Genre	Nombre (n=2)
Homme	0
Femme	2

Caractéristiques de la maladie

Les données présentées dans cette section sont issues des fiches d'accès au traitement.

Tableau 4 : Nombre de patients par type de déficit

Type du déficit	Déficit en POMC	Déficit en PCSK1	Déficit en LEPR
Nombre de patients (n=2)	0	0	2

Les deux patients inclus dans l'accès précoce au cours de la période de référence présentaient une obésité liée à un déficit en LEPR. Le premier présentait une mutation homozygote, pGlu 977 (c.2929 G>T) et le second des mutations p.Leu375Ser (ex9) and p.Prot876Leu (ex19).

Tableau 5 : IMC, comorbidités et traitements concomitants au moment de la demande d'accès au traitement

N°AP	Age (ans)	Age du début de l'obésité (ans)	IMC	IMC max	IMC z score	IMC z score max	Comorbidités	Traitements concomitants (indication)	Antécédents de chirurgie bariatrique
IMC2016	10	Naissance	NA	46,9	7,1	NC	Diabète de type 2 + Fibrose hépatique au Fibroscan-HPM Stéatosique SPM-lésions hépatocytaires bénignes	Ozempic (diabète de type 2) GoQuick (déficit GH)	Non
IMC2017	44	2	85,8	85,8	NA	NA	Diabète de type 2 SAS appareillé Arthrose des genoux	Xelevia (diabète de type 2) Levothyrox (hypothyroïdie)	Non

NA : non applicable ; NC : non communiqué ; GH : hormone de croissance ; SAS : syndrome d'apnée du sommeil

Caractéristiques des prescripteurs

Le traitement par setmélanotide a été prescrit par deux médecins. Le premier est spécialisé en endocrinologie et exerce au CHD Vendée à la Roche sur Yon et le second est spécialisé en endocrinologie pédiatrique et exerce au CHU d'Angers.

2.2 Données cumulées (19 janvier 2022 au 19 octobre 2023)

Suivi des patients

Tableau 6 : Suivi des patients

Nombre de patients inclus	Nombre de patients exposés	Nombre de refus d'accès au traitement
15	15	0

Sur les quinze (15) patients inclus dans l'accès précoce post-AMM, neuf (9) sont des adultes (>18 ans) et six (6) sont des enfants ou des adolescents (<18 ans).

- **Nombre de patients exposés pour lesquels les données ont été recueillies** : non applicable sachant qu'il n'y a pas de fiche de suivi dans le PUT-RD.
- **Durée de suivi médiane sous traitement en précisant le motif des arrêts/interruptions/modifications de traitements** : A ce jour, trois (3) patients ont arrêtés le traitement par setmélanotide. Les raisons de ces arrêts sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : Raisons des arrêts de traitement

Numéro patient	Déficit bi-allélique du patient	Raisons de l'arrêt	Durée de traitement
IMC2001	LEPR	Souhait du patient Effet thérapeutique non satisfaisant	259 jours
IMC2004	LEPR	Evènement indésirable suspecté d'être lié au traitement. Le médecin a rapporté une hyperpigmentation qui a entraîné des conséquences psychologiques (anxiété et baisse de l'estime de soi).	63 jours
IMC2005	PCSK1	Evènement indésirable. Le médecin a rapporté des douleurs abdominales et des vomissements.	2 jours

La durée de suivi médiane de traitement pour les patients qui ont interrompu le traitement est de 63 jours.

Caractéristiques générales des patients

Les tableaux ci-dessous résument les caractéristiques générales des patients recueillies à partir des formulaires de demande d'accès au traitement.

Tableau 8 : Caractéristiques générales des patients inclus dans l'accès précoce au moment de la demande d'accès au traitement

	Age (n=15)	Age ≥ 18 ans (n=9)	Age < 18 ans (n= 6)	Taille(cm) ≥ 18 years (n=9)	Taille (cm) < 18 years (n=6)	Poids (kg) ≥ 18 years (n=9)	Poids(kg) < 18 years (n=6)
Moyenne	28	38	11	167	151	139	92
Médiane	29	33,3	11.5	166	153	145	96
Min	6	27	6	150	123	65	32
Max	67	67	15	182	170	213	111

Genre (nombre hommes/femmes)

Tableau 9 : Nombre hommes/femmes

Genre	Nombre (n=15)
Hommes	7
Femmes	8

Caractéristiques de la maladie

Les données présentées dans cette section sont issues des fiches de demande d'accès au traitement.

Tableau 10 : Nombre de patients par type de déficit

Type du déficit	Déficit en POMC	Déficit en PCSK1	Déficit en LEPR
Nombre de patients (n=15)	5	1	9

Tous les patients présentaient des déficits liés à des mutations bi-alléliques.

Parmi les cinq (5) patients atteints d'obésité due à un déficit en POMC, deux (2) patients présentaient les mutations "p.Cys28* et p.Tyr139*", un (1) patient présentait les mutations "c.251 G>A et c.251 G>A", un (1) patient présentait une insertion « 6922insc,6922insc (entraînant un décalage du cadre de lecture), et le dernier présentait les mutations "p.Arg86X et p.Arg86X".

Le patient atteint d'obésité due à un déficit en PCSK1 présentait les mutations "c.C595T et c.C595T".

Parmi les neuf (9) patients atteints d'obésité due à un déficit en LEPR, quatre (4) patients présentaient une délétion homozygote de l'exon 6,7 et 8 du gène LEPR, un (1) patient présentait les mutations « p.Asn624Lys X21 et p.Asn624LysX21 », un (1) présentait les mutations « c.1264T>C exon 9 et c.2131dup exon 15 », un (1) patient présentait les mutations "p.Cys604Gly et p.Cys604Gly", un (1) patient présentait une mutation homozygote c.2929 G>T(p.Glu 977) et le dernier des mutations p. Leu375Ser (ex9) and p. Prot876Leu (ex19).

Tableau 11 : Compilation des données relatives à l'IMC (pour les adultes) et à l'IMC z-score (pour les enfants) avant le début du traitement

	IMC z-score (patients < 18 ans ; n=6) (SD)	IMC (patients ≥ 18 ans ; n=9) (kg/m²)
Moyenne	7,66	47,86
Médiane	8,33	45,60
Min	2,60	27
Max	9,55	85,80

Tableau 12 : Comorbidités et traitements concomitants au moment de la demande d'accès au traitement

N°AP	Age (ans)	Age du début de l'obésité (ans)	Comorbidités	Traitements concomitants (indication)	Antécédents de chirurgie bariatrique
IMC2001	29	0	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil traité par un appareil ; Insuffisance corticotrope hypothalamo-hypophysaire ; Reflux gastro-œsophagien ; Scoliose sévère avec hernie discale L4/L5 ; Cholécystectomie en 2019	Hydrocortisone (déficit corticotrope) Voltaren LP (lombalgie) Contramal LP (lombalgie) Acide folique (carence en vitamine B9) Doliprane (lombalgie) Inexium (reflux gastro-œsophagien)	Non
IMC2002	6	0,5	Aucune comorbidité mentionnée	Hydrocortisone /Hemisuccinate (déficit corticotrope)	Non

N°AP	Age (ans)	Age du début de l'obésité (ans)	Comorbidités	Traitements concomitants (indication)	Antécédents de chirurgie bariatrique
IMC2003	28	1	Hyperuricémie Epilepsie	Hydrocortisone (déficit corticotrope) L-Thyroxine (déficit thyroïdienne) Estradioldihydroprogestérone (déficit gonadotrope) Carbamazépine (épilepsie) Prégabaline (épilepsie) Clobazam (épilepsie)	Non
IMC2004	45	1	Arthrite invalidante des genoux et du dos, Lipolymphoedème	Aucun traitement concomitant mentionné	Oui
IMC2005	14	3	Insuffisance hypophysaire et diabète insipide central ; diarrhée avec malabsorption nécessitant une alimentation parentale dans la petite enfance, et actuellement une supplémentation régulière en vitamines par voie orale et parentale.	Somatropine (Déficit en hormone de croissance) Lévothyroxine (déficit en thyroïdienne) Minirin (diabète insipide central) Vitamine D, A, E, K, B12, folate, fer (malabsorption)	Non
IMC2006	14	1	Aucune comorbidité mentionnée	Aucun traitement concomitant mentionné	Non
IMC2007	67	1	Aucune comorbidité mentionnée	Levothyrox (hypothyroïdie) Androtardyl (déficit gonadotrope)	Non
IMC2008	33	2	Aucune comorbidité mentionnée	Hydrocortisone (déficit corticotrope) Levothyrox (déficit thyroïdienne) Androtardyl (déficit gonadotrope)	Non
IMC2009	16	2 mois	Aucune comorbidité mentionnée	Aucun traitement concomitant mentionné	Non
IMC2010	10	1	Noonan syndrome PTPN11	Norditropine ; L-Thyroxine (déficit)	Non

N°AP	Age (ans)	Age du début de l'obésité (ans)	Comorbidités	Traitements concomitants (indication)	Antécédents de chirurgie bariatrique
IMC2011	29	2,5	Aucune comorbidité mentionnée	Stagid(diabète) Humalog(diabète) Trulicity (diabète) Ramipril (protection rénale)	Non
IMC2012	33	1	Aucune comorbidité mentionnée	Hydrocortisone (insuffisance corticotrope) Levothyrox (insuffisance thyroïdienne) Climaston (insuffisance gonadotrope) Terbutaline(asthme) Symbicort(asthme)	Non
IMC2013	40	3	Dépression Arthrite	Paroxetin(dépression) Alprazolam (dépression, anxiété)	Oui
IMC2016	10	0	Diabète de type 2 + Fibrose hépatique au Fibroscan-HPM Stéatosique SPM-lésions hépatocytaires bénignes"	Ozempic (diabète de type 2) GoQuick (déficit GH)	Non
IMC2017	44	2	Diabète de type 2 SAS appareillé Arthrose des genoux	Xelevia (diabète de type 2) Levothyrox (hypothyroïdie)	Non

Caractéristiques des prescripteurs

Le traitement a été prescrit par huit (8) médecins spécialisés en endocrinologie, nutrition et pédiatrie.

Tableau 13 : Localisation des prescripteurs et nombre de patients inclus par institution

Localisation	Nombre de prescripteurs	Nombre de patients
CHU, Angers	2	2
CHU Félix Guyon, Saint-Denis, La Réunion	2	3

Hôpital Armand Trousseau, APHP, Paris	1	2
Hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, Paris	2	7
CHD Vendée, La Roche sur Yon	1	1

b. Conditions d'utilisation du médicament

Setmélanotide doit être injecté une fois par jour, en début de journée (pour maximiser la réduction de la faim pendant la période d'éveil), indépendamment de l'heure des repas. Setmélanotide doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, en changeant de zone abdominale chaque jour.

La posologie d'IMCIVREE est la suivante :

Population adulte et enfants de plus de 12 ans

Pour les adultes et les enfants âgés de 12 à 17 ans, la dose initiale est de 1 mg une fois par jour en injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Après 2 semaines, si setmelanotide est bien toléré, la dose peut être augmentée à 2 mg une fois par jour en injection sous-cutanée. Si l'augmentation de la dose n'est pas tolérée, les patients peuvent continuer à administrer la dose de 1 mg une fois par jour. Si une perte de poids supplémentaire est souhaitée chez les patients adultes, la dose peut être augmentée à 2,5 mg une fois par jour en injection sous-cutanée. Si la dose de 2,5 mg une fois par jour est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 3 mg une fois par jour.

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

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

Pour les patients âgés de 6 à moins de 12 ans, la dose initiale est de 0,5 mg une fois par jour en injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Si elle est tolérée après 2 semaines, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par jour. Si l'augmentation de la dose n'est pas tolérée, les patients pédiatriques peuvent continuer à recevoir la dose de 0,5 mg une fois par jour. Si la dose de 1 mg est tolérée après 2 semaines, la dose peut être augmentée à 2 mg une fois par jour. Si le poids reste supérieur au 90e percentile avec l'injection sous-cutanée de 2 mg une fois par jour et qu'une perte de poids supplémentaire est souhaitée, la dose peut être augmentée à 2,5 mg une fois par jour.

c. Données d'efficacité

Cette section n'est pas applicable. En effet, il n'y a pas de fiches de suivi dans le PUT-RD, ainsi aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie.

d. Données de qualité de vie

Cette section n'est pas applicable. En effet, il n'y a pas de fiches de suivi dans le PUT-RD ainsi aucun questionnaire de qualité de vie n'a été recueilli.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Données recueillies sur la période (20 mars 2023 au 19 octobre 2023)

IMCIVREE a trois indications dans trois accès précoces distincts :

- 1- AP2 avec 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). L'acronyme utilisé pour cet accès précoce est PPL.
- 2- AP2 avec indication suivante : traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associé au syndrome de Bardet Biedl (BBS) génétiquement confirmé
- 3- AP1 avec 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

Au total, dix-neuf (19) cas de pharmacovigilance ont été notifiés en France au cours de la période couverte par ce rapport. Il y a eu deux (2) cas graves et dix-sept (17) cas non graves (seize (16) liés au traitement et un (1) non lié au traitement). Aucun cas d'issue fatale n'a été reçu. Ces dix-neuf (19) cas sont survenus chez des patients inclus dans les accès précoces AP2 PPL et BBS. Parmi ces dix-neuf (19) cas, trois (3) sont survenus au cours de l'AP 2 PPL et seize (16) au cours de l'AP 2 BBS.

Tableau 14 : Nombre de cas

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
19	2	0

Au cours de la période couverte par ce rapport, soixante-dix-neuf (79) événements indésirables ont été rapportés. Parmi ces événements indésirables vingt-trois (23) étaient inattendus*.

**Effet indésirable inattendu : Effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.*

Aucune issue fatale ou mettant en jeu le pronostic vital n'a été signalée au cours de la période couverte par le présent rapport.

-Six (6) patients ont présenté des effets indésirables ayant entraîné des modifications du traitement : réduction de la dose (un (1) patient), augmentation de la dose (un (1) patient), arrêt définitif du traitement (trois (3) patients), interruption temporaire du traitement (un (1) patient).

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

Situations spéciales avec ou sans EI

Cinq (5) cas d'utilisation hors-AMM ou d'autres situations spéciales ont été signalés au cours de la période de déclaration parmi les patients inclus dans l'accès précoce.

Il y a eu trois (3) cas d'utilisation hors-AMM liés à un sous-dosage. La posologie était inférieure à celle recommandée dans le RCP (cas 2022RHM000190, 2023RHM000234 et 2023RHM000462). De plus, deux situations spéciales ont été rapportées (cas 2023RHM000489 - dose oubliée et cas 2023RHM000499 - produit thérapeutique inefficace).

Données cumulées (19 janvier 2022 au 19 octobre 2023)

Au total, vingt-neuf (29) cas de pharmacovigilance ont été rapportés vingt-huit (28) étaient liés au traitement et un (1) était non lié au traitement) entre le 19 janvier 2022 et le 19 octobre 2023. Ces cas de pharmacovigilance sont survenus chez des patients inclus dans les accès précoces PPL et BBS. On dénombre onze (11) cas survenus au cours de l'AP2 PPL et dix-huit (18) survenus au cours de l'AP2 BBS.

Tableau 15 : Nombre de cas

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
29	2	0

Au cours de la période couverte par ce rapport, cent dix-neuf (119) évènements indésirables ont été rapportés. Parmi ces évènements indésirables, quarante-huit (48) étaient inattendus*. Aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé. Huit utilisations hors AMM ont été signalés depuis le 19 janvier 2022. On dénombre, trois (3) cas de sous-dosage, trois (3) cas de surdosage et deux (2) situations spéciales (dose oubliée et produit thérapeutique inefficace).

3- Conclusion

Quinze patients ont été inclus depuis le début de l'accès précoce post-AMM. Parmi ces quinze patients, cinq patients présentent une obésité liée à un déficit en POMC, un patient présente une obésité liée à un déficit en PCSK1 et neuf patients présentent une obésité liée à un déficit en LEPR.

Dix-neuf cas de pharmacovigilance ont été notifiés au cours de la période couverte par le présent rapport. Parmi ces dix-neuf cas, dix-sept ont été sans gravité et deux ont été considérés comme graves. Aucune issue fatale n'a été rapportée.

En ce qui concerne les données internationales, depuis la date de référence du développement international (11 novembre 2010) jusqu'au 24 mai 2023, un total de 1179

sujets uniques ont reçu le médicament à l'étude (setmelanotide et/ou placebo) dans le cadre d'essais cliniques sur le setmelanotide. Parmi eux, 926 ont reçu du setmelanotide, 349 ont reçu un placebo et 62 suivent toujours un traitement en aveugle. Les sujets exposés au setmélanotide, au placebo et au traitement en aveugle ne sont comptés qu'une seule fois dans le total de 1179 patients uniques.

Au cours de la période couverte par le rapport PBRER, aucun signal n'a été nouvellement identifié, clôturé, sous surveillance ou en attente d'évaluation, et aucun nouveau résultat significatif en matière de sécurité n'a été identifié. Il n'y a pas eu de changement significatif dans la connaissance des risques du setmélanotide, la balance bénéfices-risques du setmélanotide reste favorable.

En conclusion, aucune modification du SmPC/PIL, du RMP ou du PUT-RD n'est donc actuellement jugée nécessaire.