

Décision n° 2024.0255/DC/SEM du 3 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité **MCIVREE (setmelanotide)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 3 octobre 2024.

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 n° 2023.0295 du 27 juillet 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE reçue le 26 avril 2024 ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 6 et 24 mai 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 17 et 30 mai 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 7 juin 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 7 juin 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 10 septembre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 25 septembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 27 juillet 2023 à la spécialité **MCIVREE (setmelanotide)**, 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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

Fait le 3 octobre 2024.

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****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Projet d'avis - 25 septembre 2024**

- Obésité
- Adulte / Adolescent / Enfant (6 ans et plus)

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce d'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.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	4
4.	Discussion	5
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	5
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	5
5.2	Absence de traitement approprié	5
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	5
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	5
5.5	Recommandations	6

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	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	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 27 juillet 2023 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique ¹ 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. » Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	IMCIVREE (setmélanotide) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
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 médicament anti-obésité d'action centrale.
Mécanisme d'action	Il s'agit d'un agoniste sélectif des récepteurs de la voie neuronale MC4R.
Informations 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 le « 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. »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 11 septembre 2024. – Contribution de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

¹ Avis du collège de la HAS en date du 27/07/2023 - IMCIVREE https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-08/imcivree_aut_ap_pre_amm_decision_et_avisct_ap231.pdf

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 27/07/2023 au 26/02/2024

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	NA
Nombre de patients ayant complété	– la fiche de demande : 10 – la fiche d'initiation : 2 – au moins une fiche de suivi : 1 patient – une fiche d'arrêt de traitement : 1 patient.
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Aucune donnée sur la médiane d'exposition n'est disponible à la date du rapport de synthèse.
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	1 patient.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Au total, 10 patients ont eu une fiche de demande d'accès ; 6 hommes dont un enfant et 4 femmes dont une enfant. L'âge moyen des patients adultes était de 41,5 ans.

Tous les patients inclus dans l'accès précoce avaient une obésité résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à un craniopharyngiome. Trois patients avaient reçu des traitements antérieurs, dont l'OZEMPIC (sémaglutide) pour 1 patient, Hormone de croissance, Levothyrox, Hydrocortisone, MinirinMelt (desmopressine) pour 1 patient, et BYETTA (exénatide), TRULICITY (dulaglutide) et TOPIRAMATE pour un autre.

Les prescripteurs étaient des endocrinologues, des endocrinologues/nutritionnistes, des pédiatres endocrinologues et des nutritionnistes. Les prescripteurs travaillaient majoritairement dans des CHU.

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la posologie et leurs éventuelles modifications, notamment en cas d'effet indésirable.

Aucune donnée sur la posologie administrée n'est disponible à la date du rapport de synthèse.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

- Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la réduction de l'IMC ou IMC Z-score et tour de taille, la variation du score de faim et la qualité de vie ;

L'administration du médicament ayant eu lieu quelques jours avant la date de gel des données du rapport périodique, aucune information d'efficacité et de qualité de vie n'était disponible.

Profil de tolérance

Un patient ayant reçu le traitement l'a arrêté au bout de 4 jours pour cause d'événement indésirable suspecté d'être lié au traitement (céphalée, myalgie et nausée).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet.

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 de IMCIVREE (setmélanotide) dans l'indication concernée.

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 27/07/2023).

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 au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de IMCIVREE (setmélanotide) 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 ».

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.

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.